

OBESIDADE E IMUNODEPRESSÃO - FACTOS E NÚMEROS

Ana Inês Grenha^{1*}, Fernanda Alves^{1*}, Filipa Ribeiro^{1*}, Tânia Cavaco^{1*}

RESUMO

PLANO DE FONDO: A obesidade tem sido associada a uma diminuição da resposta imune a certos patogénios. O despertar para este assunto deu-se há três décadas, tendo-se intensificado nos últimos anos com o aumento da incidência mundial da obesidade. Estudos têm tentado explicar a base molecular e celular subjacente aos mecanismos da imunodepressão na obesidade.

RESULTADOS/DISCUSSSÃO: Foram encontradas evidências de imunodepressão associada à obesidade: menor liberação de citocinas, défice numérico e funcional de células dendríticas e células NK (natural killer), menor ativação macrofágica e menor proporção de células T CD8+. Os obesos são mais suscetíveis a infecções, principalmente do foro respiratório. Em resposta à vacinação apresentam uma menor proporção de células T memória CD8+ e de IgG (imunoglobulina G) anti-antígeno. A imunodepressão nas grávidas obesas tem implicações na defesa imunológica do feto. Há evidência de um envolvimento da resistência à leptina na base destas alterações.

CONCLUSÃO: Apesar de haver estudos que não verificam alteração na resposta imunológica dos obesos, outros há que comprovam a imunodepressão na resposta às infecções respiratórias víricas, à vacinação contra o tétano, hepatite B e Influenza e nas grávidas obesas. Deste modo, é imperativa a realização de mais estudos com validades interna e externa que elucidem acerca da real associação entre a obesidade e a resposta imune.

PALAVRAS-CHAVE: OBESIDADE, IMUNODEPRESSÃO, IMUNIDADE, INFECÇÕES, VACINAÇÃO, GRÁVIDAS OBESAS

OBESITY AND IMMUNODEPRESSION - FACTS AND FIGURES

ABSTRACT

BACKGROUND: Obesity has been associated with an impaired immune response to certain pathogens. The awakening for this subject has occurred three decades ago, having intensified in the last few years with the increase of worldwide incidence of obesity. Studies have been trying to explain the molecular and cellular basis of the immunodepression mechanism in obesity. The aim of our review is to clarify this association in an attempt to optimize plans and therapeutic interventions.

RESULTS/DISCUSSION: Evidence of immunodepression associated with obesity was found: lower cytokine release, numeric and functional deficits of dendritic cells and NK (natural killer) cells, lower macrophage activation and lower proportion of T CD8+ cells. Obese are more susceptible to infections, mainly respiratory ones. In response to vaccination they present a lower proportion of memory T CD8+ cells and anti-antigen IgG (immunoglobulin G). The immunodepression in obese pregnant has an implication in the fetus' immunological defense. There is evidence of an involvement of a leptin resistance on the basis of these alterations.

CONCLUSIONS: Although there are studies that don't verify any alteration of the immune response in obese, there are others that prove there is an immunodepression in response to viral respiratory infections; tetanus, hepatitis B and Influenza vaccination and in obese pregnant. Thus it is imperative to achieve more studies with internal and external validity which elucidate about the real association between obesity and the immune response.

KEY-WORDS: OBESITY, IMMUNODEPRESSION, IMMUNITY, INFECTIONS, VACCINATION, OBESE PREGNANT

1. FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

* IGUAL CONTRIBUIÇÃO PARA ESTE
TRABALHO

INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde a nível mundial, atingindo cerca de 500 milhões de adultos e quase 43 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade. Em 2015, estima-se que estes valores aumentem para números próximos dos 700 milhões. Define-se como um excesso de adiposidade de causa multifatorial, primariamente devido a um balanço energético positivo prolongado (ingestão calórica excessiva associada a estilo de vida sedentário). Characteriza-se por um estado de inflamação crónica, com níveis perturbados de nutrientes em circulação e hormonas metabólicas, mas que não confere vantagem no combate a infecções.^{1,2,3}

Várias comorbilidades estão associadas à obesidade, nomeadamente a disfunção imunitária. Há evidência de associação entre o tecido adiposo e as células imunocompetentes, na qual a relação entre a obesidade e uma função imunitária diminuída tem sido descrita em humanos. Uma possível explicação está nas adipocinas pró-inflamatórias induzirem stress oxidativo e resistência à leptina, com disfunção quer na imunidade inata quer na adquirida.^{1,4,5}

Com este trabalho pretendemos clarificar a influência da obesidade nas alterações do sistema imune. Evidenciamos a resposta às infecções respiratórias, vacinas e durante a gravidez, explicando os mecanismos imunológicos implicados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi efetuada uma revisão de artigos publicados na Pubmed, relacionados com o tema Obesidade e Imunodepressão.

Os nossos critérios de inclusão foram que o seu propósito fosse o estudo da função imunitária na obesidade, escritos em inglês e disponibilidade de texto completo. Excluímos os estudos sem referência a obesidade e imunidade, com foco central em inflamação crónica na obesidade ou que estudassem apenas os efeitos no sistema imune de certas comorbilidades frequentes em indivíduos obesos.

Inicialmente, pesquisámos pela querie "obesity" [MeSH Terms] OR "obesity"[All Fields] AND immunodepression[All Fields], tendo sido obti-

dos 5 resultados, dos quais nenhum cumpria os critérios de inclusão. Para contornar o problema decidimos utilizar várias queries específicas para os diversos subtemas que pretendíamos abordar e que se encontram referenciadas na **Tabela 1** (em anexo).

A seleção dos artigos incluiu duas fases. Numa fase inicial foram lidos os títulos e resumos dos 59 obtidos tendo aplicado aos mesmos os critérios de inclusão e exclusão. Passaram para a fase seguinte 16

artigos, os quais foram divididos pelos elementos do grupo que procederam à leitura completa do artigo. Na fase de leitura completa foram aprovados 14. Este grupo inclui estudos experimentais, revisões e estudos observacionais, entre os quais estudos transversais e caso-controlo. Os tipos de estudos, os seus objetivos e os principais resultados encontram-se descritos na **Tabela 2** (em anexo).

Após a análise crítica dos artigos e discussão dos principais achados pelo grupo, redigiu-se esta revisão.

TABELA 1 DESCRIÇÃO SUMÁRIA DAS QUERIES UTILIZADAS NA METODOLOGIA DA REVISÃO PARA CADA UM DOS SUB-TEMAS ABORDADOS

QUERIE	OBTIDOS	POTENCIAIS	INCLUÍDOS	DATA
obesity[Title] AND immunocompetence[Title]	2	1	1	27/11
obesity[Title] AND immunity[Title]	22	3	2	27/11
obesity[All Fields] AND immunity[All Fields] AND nutritional[All Fields] AND imbalance[All Fields]	2	1	1	27/11
obesity[Title] AND immune[Title] AND response[Title] AND infection[Title]	1	1	1	27/11
obesity[Title] AND t-Cell[Title]	8	2	2	27/11
obesity[All Fields] AND immunity[All Fields] AND vaccines[All Fields]	7	3	3	27/11
obesity[All Fields] AND immunity[All Fields] AND vaccination[All Fields]	7	1	1	27/11
obesity[All Fields] AND zinc[All Fields] AND pyridoxine[All Fields]	6	1	0	30/11
obesity[Title] AND respiratory[Title] AND infections[Title]	2	1	1	30/11
obesity[Title] AND memory[Title] AND T[Title] AND cells[Title]	1	1	1	30/11
resistance[Title] AND leptin[Title] AND nk[Title] AND cells[Title] AND obesity[Title]	1	1	1	30/11
TOTAL	59	16	14	

TABELA 2 DESENHO, OBJETIVOS E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJECTIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
(1) Milner & Beck, 2012	Revisão	- Investigar o impacto da obesidade na resposta imune à infecção, com ênfase nos seus possíveis mecanismos.	- Indivíduos obesos têm maior risco de desenvolver infecções nosocomiais, especialmente no período pós-cirúrgico; - A obesidade é um fator de risco independente para a morbidade e mortalidade aumentadas após infecção pelo vírus Influenza A (H1N1); - Modelos de roedores têm oferecido um importante conhecimento acerca de como anormalidades metabólicas associadas ao excesso de peso podem diminuir a imunidade. No entanto, será necessária mais investigação no sentido de compreender quais os aspectos específicos da imunidade que estão diminuídos e quais os fatores que contribuem para a redução da imunocompetência nos obesos.
(2) Karlsson et al., 2010	Estudo experimental	- Conscientes da possibilidade da obesidade ser por si só um fator de risco para a severidade aumentada da doença provocada por H1N1 e da importância das células T memória nas infecções virais por Influenza (na resposta secundária a estípites heterólogas), os autores propuseram-se a: - Identificar se a obesidade era fator de agravamento da mortalidade e morbidade pós-infeção secundária por H1N1 por comparação com ratinhos não obesos; - Identificar as alterações das células T memória nestas circunstâncias por comparação com ratinhos não obesos.	- Os ratinhos DIO1 macho apresentam, face a uma segunda infecção por H1N1 (PR8) após infecção primária com H3N2 (X-31): uma mortalidade de 25% (face a nenhuma morte verificada em ratinhos não obesos), 25% de aumento de patologia pulmonar, incapacidade de recuperar o peso pós-infeção, títulos virais pulmonares superiores, expressão de mRNA de IFN-γ nos pulmões reduzida em 60% e apenas 1/3 das células T memória CD8+ produtoras de IFN-γ pós-infeção secundária por comparação com ratinhos não obesos.

TABELA 2 (cont.) DESENHO, OBJETIVOS E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJECTIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
(3) Dixit, 2008	Revisão	- Havendo evidência de uma relação entre os sistemas metabólico e imune, nesta revisão recolheu-se informação acerca dos peptídeos neuroendócrinos, citocinas e quimiocinas que se acreditam serem responsáveis pela influência do balanço energético na função imune.	- As interações neuroendócrinas-imunitárias são intensificadas no estado de balanço energético crónico positivo (obesidade) e no balanço energético negativo causado pela restrição calórica; - A obesidade tem sido associada a um estado de imunodeficiência e inflamação crónica, que contribui para um risco aumentado de morte prematura; - As interações diretas entre a população de leucócitos no tecido adiposo e o número aumentado de adipócitos num microambiente linfóide podem constituir uma importante resposta adquirida e patológica como resultado de uma alteração no balanço energético; - A restrição calórica prolonga o tempo de vida saudável de todas as espécies estudadas até à data; - A grelina, um sensor do balanço energético negativo, está diminuída na obesidade e aumentada na restrição calórica. Esta regula a função imune ao reduzir as citocinas pró-inflamatórias e promover a timopoiese durante o envelhecimento.
(4) Martí et al., 2001	Revisão	- Determinar a influência do estado nutricional nos processos imunitários, nomeadamente nas respostas inespecíficas e específicas mediadas por células e por anticorpos.	- Há evidência de uma relação entre o tecido adiposo e as células imunocompetentes. Tal ilustra-se na obesidade, em que um excesso de adiposidade e uma função imunitária diminuída têm sido descritos em humanos e roedores obesos; - A incidência e a severidade de certos tipos de doenças infeciosas são maiores em indivíduos obesos quando comparados com indivíduos de peso normal. Existe também uma pobre resposta dos anticorpos a抗ígenos em indivíduos obesos; - A leptina desempenha um papel importante na ligação entre o estado nutricional e a função das células T.
(5) Mancuso, 2012	Revisão	- Verificar quais as evidências existentes de que a obesidade aumenta a severidade das infecções respiratórias nos humanos e em modelos animais; - Discutir os potenciais mecanismos de imunodepressão pela obesidade.	- Obesidade é fator de risco independente para as comorbilidades da infecção pelo vírus H1N1; - Ratinhos DIO ¹ têm menores níveis de IFN- α e IFN- β , um atraso na expressão de TNF- α e IL-6 que, mais tarde, atingem níveis acima do registado nos controlos, células NK com citotoxicidade reduzida e ainda células dendríticas com menor capacidade de apresentação de抗ígenos às células T. Estes ratinhos têm maior morbidade e mortalidade após uma segunda infecção pelo vírus Influenza; - Há estudos que demonstraram uma relação protetora entre a obesidade e a mortalidade por pneumonia da comunidade (bacterianas), apesar de se poder dever ao facto da má nutrição também estar muito associada a doenças crónicas que aumentam o risco de morte por pneumonia. Por outro lado, há estudos que demonstram uma associação entre obesidade e risco acrescido de pneumonia da comunidade. Assim, a obesidade aumenta o risco de infecção respiratória bacteriana mas diminui a mortalidade provocada por esta; - Nos doentes obesos internados por traumatismo há um risco acrescido de episódios de pneumonia nosocomial. No entanto, em doentes obesos hospitalizados para serem submetidos a cirurgia o risco é menor; - A leptina é uma citocina pró-inflamatória que potencia produção de outras citocinas por parte dos linfócitos TH1, para além de promover a sobrevivência das células efetoras das respostas imunológicas inata e adaptativa. A sua ausência implica grandes riscos de infecções respiratórias. A resistência à leptina característica da obesidade, bem como a disfunção metabólica, são importantes vias de imunodepressão e maior risco de infecção pelo Influenza; - A adiponectina, uma citocina anti-inflamatória associada à ativação dos macrófagos alveolares e a um mecanismo de defesa contra infecções respiratórias, encontra-se diminuída nos indivíduos e modelos animais obesos; - A lipocalina 2 está aumentada nos obesos e isso potencia a proteção contra <i>E.Coli</i> pneumoniae e <i>Klebsiella</i> .

TABELA 2 (cont.) DESENHO, OBJETIVOS E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJECTIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
(6) Lamas et al., 2002	Revisão	- Determinar a relação entre uma dieta rica em lípidos e função imunitária; - Esclarecer a influência da obesidade na função imunitária.	- A dieta rica em lípidos tem um importante papel na diminuição da resposta das células imunitárias: diminuição da proliferação de células T, diminuição da atividade de células citotóxicas e células NK, diminuição da produção de IL-2 e IFN-γ, redução da capacidade de apresentação de抗ígenos e de expressão de moléculas de adesão; - A obesidade diminui a resposta imunitária, apesar de muitos resultados discrepantes.
(7) O'Rourke et al., 2005	Estudo transversal	- Caracterizar as diferenças encontradas na contagem de linfócitos periféricos em indivíduos humanos obesos, por comparação com indivíduos normais.	- Verificaram aumento da frequência de células T CD3+CD4+; - Foi encontrada uma diminuição da frequência de células T CD3+CD8+; - Foi verificado um aumento da frequência de células T CD3+CD8+CD95+.
(8) Nave et al., 2008	Estudo experimental	- Estudar o impacto da leptina e da massa corporal (ratinhos obesos e ratinhos não obesos) nas células NK.	- Excesso de leptina mas decréscimo nos seus receptores em ratinhos obesos; - Aumento do número de células NK com administrações de leptina em ambos os ratinhos obesos e não obesos; - Aumento do número de células NK esplênicas e diferente distribuição em ratinhos obesos; - Ativação das células NK pela leptina apenas em ratinhos não obesos; - Expressão de Ob-Rs, receptores da leptina nas células NK esplênicas em ambos os tipos de ratinhos, mas especialmente aumentada em ratinhos obesos; - Resistência das células NK à leptina em ratinhos obesos.
(9) Cells et al., 2010	Estudo experimental	- Previously, os autores haviam demonstrado que ratinhos DIO ¹ têm morbidade e mortalidade aumentada após uma infecção secundária por Influenza quando comparados com ratinhos não obesos (referência 2). O objetivo dos autores foi verificar se esse achado se deve a uma falha funcional da manutenção das células memória CD8+ específicas da Influenza.	- Nos 84 dias pós-infecção, os ratinhos DIO ¹ tiveram uma maior percentagem de perda de células T memória (10%) que os ratinhos não obesos; - Esta redução de células T memória exagerada pode dever-se a redução de expressão da porção β do recetor da família IL-2 por estas células (importante para a manutenção e sobrevivência das células T memória) – hipótese desacreditada; - Também avançam com a ideia da resistência periférica à leptina como base dos achados; - Expressão do mRNA do recetor da leptina diminuída nos pulmões; aumento da expressão do mRNA das Socs1 e 3 (supressores da sinalização de citocinas).
(10) Karlsson & Beck, 2010	Revisão	- Discutir o que até hoje se conhece acerca da relação entre obesidade e a função imune e doenças infeciosas.	- Comprometimento da função imunitária: decréscimo na produção de citocinas, na resposta a mitogénios, na função macrofágica, de células dendríticas e de células NK; - Aumento da suscetibilidade a infecções a vários patógenos, nomeadamente Influenza, Mycobacterium tuberculosis, coxsackievirus, Helicobacter pylori e vírus encefalomielite; - Mecanismo na redução da função imunitária a infecções ainda não esclarecido.

RESULTADOS / DISCUSSÃO

ALTERAÇÕES NO BALANÇO NUTRICIONAL NA OBESIDADE

Os processos imunitários envolvidos na defesa do organismo são afetados pelo estado nutricional, tanto por défice como por excesso. Assim, um balanço energético positivo e a qualidade dos nutrientes ingeridos na obesidade poderão influenciar as respostas imunológicas inatas e adquiridas.

Na obesidade é comum um aporte excessivo de determinados nutrientes em detrimento de outros

que são ingeridos de forma deficitária. A ingestão excessiva de certos nutrientes poderá estar relacionada com o aumento da imunocompetência mas poderá também induzir imunodepressão. Esta redução de função também se verifica quando há menor ingestão de outros micronutrientes.⁴

ALTERAÇÕES DA IMUNIDADE INATA E ADQUIRIDA NA OBESIDADE

O tecido adiposo produz proteínas relacionadas com o sistema imune como a adiponectina, TNF-α (fator de necrose tumoral, do inglês

TABELA 2 (cont.) DESENHO, OBJETIVOS E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJECTIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
(11) Gardner et al., 2011	Revisão	- Avaliar a resposta imunológica primária ao vírus Influenza de modelos animais com restrição calórica; - Avaliar a resposta imunológica primária ao vírus Influenza de modelos animais obesos (ratinhos DIO).	- Células NK desempenham um papel fundamental na imunidade inata e são fator de transição para a imunidade adquirida, facilitando a ativação de linfócitos T; - Células dendríticas, apresentando抗ígenos e produzindo IFN- α e IFN- β , estimulam os linfócitos T naïve; - Infecção por Influenza induz resposta sobretudo Th1; - Ratinhos com restrição calórica têm maior severidade da doença em infecções primárias pelo Influenza enquanto os ratinhos obesos têm severidade acentuada quer na resposta primária, quer na secundária; - Ratinhos com restrição calórica e obesos têm uma desregulação nas citocinas pró-inflamatórias, o que potencia a maior severidade e mortalidade pelas infecções respiratórias. - A leptina tem um papel essencial na regulação da imunidade inata e adquirida, mas quer em situação de obesidade, quer em restrição calórica não tem ação face a uma infecção por Influenza. Na restrição calórica os níveis mantêm-se baixos e na obesidade mantêm-se elevados mas as células são resistentes a esta citocina, pelo que também não tem ação; - Quer os ratinhos com restrição calórica, quer os obesos têm um menor número de células NK e estas têm uma menor citotoxicidade numa situação de infecção pelo Influenza. Possivelmente esta situação advém da ausência da ação da leptina, IFN- α e IFN- β ; - Ratinhos com restrição calórica têm uma atenuação dos efeitos da idade na imunização apesar de serem mais suscetíveis a infecções por agentes para os quais não é possível estabelecer uma resposta-memória. A perda de peso face à infecção é acentuada e contribui para a maior mortalidade; - Nos obesos, as células dendríticas existem em menor número nos pulmões e têm função reduzida. Tal também acontece em situação de restrição calórica; - Nos ratinhos obesos, numa segunda infecção por Influenza, há menor número de células T memória efetoras e com função reduzida. Isto comprova que a resposta secundária está ainda mais afetada que a primária neste extremo energético.
(12) Eliakim et al., 2006	Estudo transversal	- Medir o efeito do excesso de peso infantil (BMI > percentil 85 ajustado para a idade; 29,131,6 Kg/m ²) no perfil dos mediadores inflamatórios, imunoglobulinas circulantes e anticorpos anti-tétano pós-vacinação por comparação com crianças com peso normal.	Foram verificados níveis elevados de IL-6 e reduzidos valores de IgG antígeno-específica (anti-tétano) por comparação com as crianças de peso normal. Os restantes pontos de avaliação não mostraram dados estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Levantam a hipótese da resposta anticorpo-específica estar alterada devido a alterações mecânicas ou à inflamação de baixo grau expressa através do aumento de IL-6.
(13) Bandaru et al., 2011	Estudo experimental	- Estudar o perfil imunitário de ratinhos obesos WNNIN/Ob ² naïve por comparação com ratinhos não obesos; - Estudar a resposta à vacinação da Hepatite B de ratinhos obesos WNNIN/Ob ² também por comparação com ratinhos não obesos.	- Perfil imune alterado em ratinhos obesos naïve: percentagem de células T citotóxicas (CD8+) esplênicas aumentada em ratinhos machos; percentagem de linfócitos T (CD3+) e células T helper (CD4+) reduzida em ratinhos fêmeas; - Resposta imune à vacinação da Hepatite B alterada: Níveis reduzidos de IgG antígeno-específica (para o HBsAg) e baixos níveis de proliferação linfocitária no baco em resposta ao HBsAg; - Os autores atribuem esta perda de memória imunológica ao estado metabólico e hormonal alterado na obesidade e em especial nos ratinhos WNNIN/Ob ² que apresentam elevados níveis de corticoesterona (conhecido supressor da função imune). Levantam a hipótese de que a resistência à leptina possa estar na base destas alterações.

tumor necrosis factor- α), IL (interleucina) 6, IL-1 β e leptina.^{1,6}

A adiponectina encontra-se diminuída num estado de obesidade, o que se pensa estar associado a alterações da citotoxicidade das células NK e produção de citocinas. Por outro lado, a produção de TNF- α , IL-6 e IL-1 β encontra-se bastante aumenta-

tada no tecido adiposo branco. Coloca-se a hipótese de que estas alterações dessensibilizem as células imunitárias na resposta inflamatória. No entanto, o seu impacto precisa de ser melhor estudado.¹ A adiponectina (aumentada nos obesos), por sua vez, tem atividade fator complemento D, estando relacionada com a via alternativa do complemento.⁶

TABELA 2 (cont.) DESENHO, OBJETIVOS E RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJECTIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
(14) Sen et al., 2012	Estudo caso-controlo	- Determinar o impacto da obesidade na resposta imunológica das grávidas.	- Grávidas obesas e não obesas têm igual proporção total de linfócitos T mas obesas têm menor proporção de células T CD8+. A proporção de células T CD8+ memória e CD8+ naïve, bem como a de células T CD4+, não difere entre os dois grupos. Grávidas obesas têm menor percentagem de células T NK mas maior de linfócitos B comparativamente com o grupo-controlo; - Síntese intracelular de TNF- α e IFN- γ por células T não estimuladas não difere entre os grupos mas quando há estimulação a síntese é menor nas grávidas obesas. A medição de citocinas extracelulares não revelou diferenças entre os grupos; - Nas obesas, a proliferação de linfócitos em resposta a estímulos é menor; - No grupo dos casos os níveis de proteína C reativa são maiores, enquanto o rácio glutatona reduzida-oxidada é menor. Os níveis de leptina são mais elevados ao contrário dos da adiponectina, que são menores nas obesas.

¹DIO MICE: RATINHOS COM OBESIDADE INDUZIDA PELA DIETA, DO INGLÊS DIET-INDUCED OBESE MICE.

²WWNIN/OB: RATINHOS MUTANTES QUE APRESENTAM MASSA CORPORAL AUMENTADA DESDE OS 35 DIAS DE IDADE. ALÉM DE ALTO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL, APRESENTAM HIPERFAGIA, ELEVADA RAZÃO DE EFICIÊNCIA NA ALIMENTAÇÃO, ATIVIDADE LOCOMOTORÁ REDUZIDA, POLIDIPSIA, POLIÚRIA, PROTEINÚRIA, EUGLICEMIA, Hiperinsulinemia, Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia e hiperleptinemia.

Os PPAR γ (recetores γ ativados pela proliferação de peroxissomas, do inglês *peroxisome proliferator-activated receptors γ*), altamente expressos nos adipócitos, parecem também estar relacionados com o sistema imune, estando envolvidos na função macrofágica.⁴

A leptina tem mostrado particularmente um papel importante na regulação da função imune, nomeadamente efeitos pleiotrópicos na função linfocitária, regulação da apoptose, desenvolvimento do timo, proliferação e maturação de células T, na modulação da expressão de marcadores ativados nas células T CD4+ e CD8+ e na produção de citocinas. Desempenha também um papel relevante na regulação de apoptose de monócitos, proliferação de células mieloides, no restabelecimento da depressão da imunocompetência induzida pelo jejum e na regulação da atividade dos neutrófilos e macrófagos.^{1,4,7} As células NK são também bastante influenciadas pela leptina, quer na sua diferenciação e proliferação, quer na sua ativação e funcionalidade.¹ A leptina aumenta a produção de IL-2 (promove a proliferação e diferenciação de células T citotóxicas e estimula as células NK) e a resposta dos Th1 (*T helper 1*), aumentando a produção de interferão γ (estimula a resposta fagocitária dos macrófagos) e TGF- β (fator transformador de crescimento β , do inglês *transforming growth factor- β*), enquanto inibe a resposta pelas Th2 (*T helper 2*), ou seja, vai diminuir a produção de IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13.^{1,3,4,8}

Indivíduos obesos têm hiperleptinemia e estudos em ratinhos obesos demonstraram que células NK, monócitos e células T desenvolvem resistência à leptina. A leptina, através da via JAK/STAT, vai pro-

vocar a ativação da transcrição de SOCS1 e 3 (gene supressor de sinalização das citocinas 1 e 3). Os SOCS têm um efeito de feedback negativo na via de sinalização JAK/STAT, pelo que os seus níveis elevados, encontrados nos obesos, vão resultar numa dessensibilização à leptina, contribuindo para a resistência central e periférica.^{1,8,9} Em relação ao efeito da leptina nas células T, tem sido sugerido que as alterações nos linfócitos se encontram implicadas no efeito da obesidade nas respostas inflamatória e imunitária. A obesidade também foi associada a alterações na frequência de subpopulações linfocitárias no sangue periférico. Foi observado um aumento de células T CD4+ em indivíduos obesos com diferença média de 11,9% para os não obesos; um decréscimo das células T CD8+ em obesos com diferença média de 9,4% e uma elevação nas células T CD8+CD95+ com diferença média de 13,3%. Uma grande percentagem de células T CD8+ expressa CD95 (recetor Fas que leva à apoptose). Este aumento poderá explicar a predisposição das células T CD8+ à apoptose nos obesos.⁷

Em ratinhos obesos com mutações no gene da leptina ou no recetor da leptina (OB-Rb) tem sido também observada linfopenia em todos os tipos de células T, uma diminuição de células B, decréscimo da resposta linfocitária a mitogénios e uma menor produção de IL-2, o que explica uma diminuição da capacidade das células T proliferarem. Um decréscimo na captação de glicose pelos linfócitos poderá também explicar este facto. Para além disso, a produção de TNF- α pelo tecido adiposo em ratinhos geneticamente obesos tem-se verificado aumentada, o que afeta o desenvolvimento do tecido linfóide, induzindo apoptose. Tem-se reportado também

que a produção deste fator se encontra amplificada em indivíduos obesos, o que poderá explicar a linfopenia de células T também observada em humanos.⁶

Adicionalmente, em ratinhos Zucker obesos, a atividade das células NK tem sido encontrada diminuída, bem como o burst oxidativo ($61,93 \pm 2,89\%$ em ratinhos obesos e $75,52 \pm 4,47\%$ em ratinhos controlo) relacionado com o aumento dos níveis de mRNA de UCP2 (proteínas desacopladoras mitocondriais 2, do inglês *mitochondrial uncoupling proteins 2*) no baço ($1,25 \pm 0,23\%$ em ratinhos obesos e $0,61 \pm 0,09\%$ em ratinhos controlo). Sabe-se que na presença de UCP2 a capacidade de os macrófagos gerarem ROS (espécies reativas de oxigénio, do inglês *reactive oxygen species*) diminui. A menor atividade fagocítica verificada também poderá estar associada aos níveis aumentados de TNF- α .⁶

No entanto, como já foi referido, não tem havido concordância entre os vários estudos realizados. Uns apontam para um aumento do número de linfócitos na obesidade, outros referem não haver diferença nas células circulantes.⁷ Outros estudos referem que há um número elevado de leucócitos sem alteração no número de células NK e uma reduzida proliferação de linfócitos acompanhada de uma maior atividade fagocítica e burst oxidativo. Todavia, é de salientar que vários estudos conseguiram estabelecer uma correlação positiva entre tecido adiposo e o número total de leucócitos, neutrófilos, monócitos e linfócitos. Mas por outro lado, não encontraram relação com a fagocitose, apesar do burst oxidativo se encontrar aumentado.⁴ Põe-se a hipótese de os altos níveis de colesterol, de triglicerídeos e de glicose associados a um índice de massa corporal elevado sejam um dos motivos pelo qual se pensa haver discrepância dos resultados entre os vários estudos já realizados - a obesidade está associada a múltiplas comorbilidades. Para além do mais, o facto de os indivíduos precisarem de tomar várias medicações, o envolvimento do SNC e do sistema endócrino, as diferenças de IMC (índice de massa corporal), de idade, de comportamentos e dieta são outros fatores de confundimento.

Adicionalmente, ainda muito poucos estudos foram feitos comparando as respostas imunes entre indivíduos obesos e não obesos e os que foram feitos incluem um número muito limitado de indivíduos e de determinações imunológicas.^{1,4,6,7}

OBESIDADE E INFECÇÕES

Diversos estudos referem que os obesos hospitalizados estão mais suscetíveis a desenvolver infecções secundárias e complicações como infecções relacio-

nadas com cateteres, bacteremias, sépsis e pneumonias. Na população obesa geral, as infecções são maioritariamente causadas pelos seguintes patogénios: *Mycobacterium tuberculosis*, coxsackievirus, *Helicobacter pylori*, vírus da encefalomielite e vírus Influenza.¹⁰ As infecções respiratórias são as mais frequentemente associadas ao estado de imunodepressão da obesidade. Como tal, os mecanismos subjacentes a este fenómeno serão detalhados de seguida.

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NOS OBESOS

Em 2009, com a pandemia do vírus H1N1, a obesidade foi reportada, pela primeira vez, como fator de risco independente para um aumento da severidade do vírus Influenza.¹¹ Este aspeto abriu precedentes e surgiu estudos sobre a forma como a obesidade afeta a resposta imunológica inata e adquirida em caso de infecção respiratória vírica primária e secundária.

No caso de infecção pelo vírus da influenza A, a primeira linha de defesa (imunidade inata) passa pela ativação de células NK que vão destruir as células infetadas e recrutar, por liberação de IFN (interferão, do inglês *interferon*) γ , macrófagos e células dendríticas. Estas vão produzir IFN- α e β e apresentar抗原s para activar linfócitos T naïve, fazendo a ligação para a imunidade adquirida.

No entanto, em estudos com ratinhos DIO (obesidade induzida pela dieta) demonstrou-se uma menor produção nos pulmões de IFN- α/β e IL-10 e um atraso na expressão de IL-6 e TNF- α (aos 3 dias após infecção por Influenza A), ainda que depois se mantenham em níveis elevados durante mais tempo.^{5,11} Há ainda uma capacidade funcional das células dendríticas alterada e uma menor percentagem e citotoxicidade das células NK, apesar de nos obesos pré-infetados o número de NK nos pulmões ser igual ao dos não obesos. Esta menor toxicidade referida pode dever-se ao défice de IFN- α/β e à resistência à leptina dos obesos, como se viu anteriormente. Um número reduzido de células dendríticas nos pulmões também se verifica mas tal não acontece nos nódulos linfáticos (onde há mais do que nos não obesos) sugerindo que a obesidade não afeta a migração das células dendríticas.¹¹

Ora, tal ocorre com as infecções respiratórias víricas, mas relativamente à suscetibilidade dos obesos às bacterianas, ainda pouco foi descrito e este é um problema sério visto que o Influenza está muitas vezes associado a pneumonias bacterianas secundárias.

Assim, estudos indicam que os indivíduos obesos têm um maior risco de desenvolver pneumonias da

comunidade (que são a maioria das vezes bacterianas), embora outros estudos mostrem que a mortalidade é menor, sugerindo uma potencial proteção pela obesidade. Esta poderá ser explicada pelo facto de um baixo IMC se relacionar com doenças crónicas que aumentam a mortalidade por pneumonia.⁵

No que toca a obesidade e pneumonias nosocomiais, que são sobretudo bacterianas, a informação existente não é clara. Certos estudos admitem que doentes obesos admitidos no hospital para serem sujeitos a cirurgias não têm risco acrescido de terem pneumonia nosocomial, enquanto outros estudos referem que obesos politraumatizados têm maior risco.⁵

Perante isto, não há ainda conclusões claras quanto à associação entre obesidade e pneumonias bacterianas. Sabe-se apenas que a resistência à leptina típica da obesidade leva a menor produção macrofágica de leucotrienos, com consequente decréscimo da função imunológica perante pneumonias bacterianas.⁵

Outros dados contraditórios prendem-se com a adiponectina e a lipocalina 2. Enquanto a primeira está diminuída nos obesos, o que leva a menor ativação dos macrófagos alveolares, a segunda está aumentada e isso potencia a proteção contra *E.Coli pneumoniae* e *Klebsiella*.

ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DAS CÉLULAS T MEMÓRIA E VACINAÇÃO

Antes pensava-se que a alteração da resposta à vacinação nos indivíduos obesos estava unicamente relacionada com fatores mecânicos, tais como as diferenças na concentração e volume de distribuição em comparação com indivíduos de peso normal. Além disso, algumas vacinas têm recomendação de administração por via intramuscular, o que em indivíduos obesos pode resultar numa administração no tecido adiposo que culminará numa menor absorção. Mais tarde começou-se a atribuir essa resposta alterada ao estado inflamatório crónico característico da obesidade, expresso por um aumento de citocinas, como a IL-6 e TNF- α . Hoje em dia fala-se em alterações da função do sistema imune.¹²

Em 2006 realizou-se um estudo sobre a influência do excesso de peso e obesidade na vacinação do tétano em crianças. Verificou-se que os marcadores anti-tétano (IgG anti-tétano) estavam diminuídos de forma estatisticamente significativa em comparação com indivíduos não obesos [anti-tétano IgG (IU/ml): $4,2 \pm 0,5$ em indivíduos com IMC < percentil 85 ajustado para a idade; $2,6 \pm 0,5$ em indivíduos com IMC > percentil 85 ajustado para a idade], sem que se alterassem as concentrações de imunoglobulinas globais. No entanto, estas concentrações

mantêm-se bem acima das recomendadas ($>0,11\text{U}/\text{ml}$), pelo que não há evidência de aumento da prevalência de tétano nos indivíduos obesos.¹²

Além dos efeitos dos fatores mecânicos, os autores referem ainda como explicação possível para os níveis de IgG diminuídos um aumento de IL-6 produzida ao nível do tecido adiposo, que contribui para o estado inflamatório crónico.¹² Avançou-se com a possibilidade das citocinas inflamatórias também reduzirem a reposa celular imune, possivelmente através da alteração da função das células T memória. Isto foi demonstrado pela resposta blastogénica linfocitária diminuída, principalmente por redução das células CD45RO+ (presente em células T memória), à concanavalina A e à fitohemaglutinina.¹²

Mais tarde foi realizado um estudo sobre a influência da obesidade na vacinação da hepatite B, desta vez em ratinhos WNIN/Ob, que apresentam IMC elevado, hiperfagia, elevada razão de eficiência na alimentação, atividade locomotora reduzida, polidipsia, poliúria, proteinúria, euglicemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperleptinemia. Os ratinhos obesos vacinados apresentaram marcada diminuição da resposta proliferativa linfocitária no baço em resposta ao HBsAg (antígeno de superfície do vírus da Hepatite B, do inglês *Hepatitis B surface Antigen*), que leva a diminuição de resposta IgG específica. Este facto tem implicações na manutenção da proteção e memória imunológica. Referem ainda que as percentagens de células B e níveis totais de IgG no soro eram comparáveis entre ratinhos obesos e de peso normal mas que foram encontradas alterações a nível das percentagens das diferentes células T (diferentes em ratinhos macho e fêmea e, por vezes, contraditórios com estudos anteriores).¹³

De acrescentar que estados hormonais e metabólicos alterados, característicos da obesidade, parecem estar relacionados com diferentes alterações da função imune, o que pode explicar diferenças encontradas entre estudos que utilizam modelos de ratinhos diferentes. Por exemplo, os ratinhos WNIN/Ob têm ainda elevados níveis de corticosterona, conhecido supressor da função imune. Já tanto estes como a maioria dos indivíduos obesos têm hiperinsulinemia e hiperlipidemia, que diminuem a resposta celular imune por alteração das células NK e da proliferação de linfócitos a nível periférico.¹³

Atualmente sabe-se um pouco mais sobre o assunto, dando acentuado destaque à diminuição da resposta imune mediada por células, protagonizada pela alteração da função das células T memória.

Mais recentemente, com a pandemia da estirpe do vírus Influenza H1N1, os investigadores têm-se

debruçado mais em estudos que avaliem a eficácia da vacina contra o Influenza em indivíduos obesos.² Sabendo que o vírus Influenza sofre mutações contínuas nos抗igenos de superfície e rearranjos genéticos resultando em novas estirpes, uma vacina que promova a habitual resposta por parte de células B memória baseada em anticorpos para a superfície do vírus poderá ser ineficaz para estirpes na estação seguinte. Já as células T memória, que conseguem detetar proteínas menos variáveis na superfície do vírus, são mais eficazes neste aspecto e promovem um certo grau de imunidade para as estações seguintes. No entanto, é este mecanismo que parece estar alterado em indivíduos obesos.^{2,9}

Foi verificado em ratinhos DIO, num segundo momento de contacto com o vírus Influenza (1º contacto com vírus X-31, 2º contacto com vírus PR8), um aumento da morbilidade e mortalidade. Apresentavam aumento discreto e em menor grau do que em ratinhos não obesos de IFN- β ; um não aumento de IFN- α e níveis diminuídos de IFN- γ . Este último resulta habitualmente da ação das células T CD8+ memória, que se encontravam diminuídas nos tecidos periféricos destes ratinhos. Com o decorrer do tempo, 84 dias após 1º contacto, há maior decréscimo de células T memória específicas para o vírus Influenza em ratinhos obesos – 10% em comparação com ratinhos não obesos. Não houve, no entanto, alteração da percentagem geral de células T memória. Os níveis de interferão reduzidos conduzem a uma menor capacidade de combate do sistema imune a infecções virais.^{2,9}

A expressão de IFN- α e IFN- β parece estar envolvida na sobrevivência das células T memória na resposta ao primeiro contacto. Também a densidade de anticorpos, o tempo de contacto com células apresentadoras de抗igenos, níveis de citocinas inflamatórias e toda a resposta ao primeiro contacto afetam o desenvolvimento de células T memória. Para a sua manutenção e sobrevivência parecem ser essenciais a IL-7 e IL-15. Foi encontrada evidência que os níveis de IL-7 se encontram diminuídos em ratinhos obesos em comparação com ratinhos não obesos (50% mais baixa), enquanto que os níveis de IL-15 se encontram elevados (três vezes mais) aos 84 dias após infecção. No entanto, sendo a IL-15 importante para a manutenção da proliferação basal/ homeostática das células T memória CD8+ específicas para o抗igeno, os seus níveis aumentados não traduzem aumento destas células. Existia a possibilidade de isto se dever a uma redução da expressão do recetor do IL-15 [complexo heterotrimérico: IL-15Ra, IL-2/15R β (CD122) e subcadeias γ_c]. De facto, os ratinhos obesos apresentaram expressão reduzi-

da de CD122 33 dias após o 1º contacto mas não aos 84 dias, nem demonstraram alterações nas outras subunidades, pelo que esta hipótese foi desacreditada.

Outra possibilidade será a de que a resistência à leptina bloqueie a ação de IL-15 por interferência das SOCS-1 aumentadas (ratinhos sem SOCS-1 acumulam células T memória CD44+/CD8+).^{2,9}

No local da infecção, que se encontra num estado inflamatório elevado mesmo antes do momento da segunda infecção, foi encontrada uma incapacidade dos ratinhos elevarem os níveis de IL-6 e TNF- α . Esta incapacidade de aumentar os níveis de citocinas pode levar a uma diminuição da resposta de memória imunitária. Contradicitoriamente a outros artigos, estes autores revelam um aumento na resposta抗igeno-células T durante o 1º contacto que poderá também contribuir para a diminuição desta resposta de memória imunológica. Além disso, foi verificado um nível diminuído de células dendríticas no local da infecção e eficácia reduzida na apresentação de抗igenos às células T memória em ratinhos obesos (mas tinham função normal ex-vivo em células T memória de ratinhos não obesos). Uma possível razão para essa função alterada poderá ser uma menor apresentação de IL-15 pelas células dendríticas às células T memória, mecanismo importante para a sua manutenção. Foi ainda sugerida uma dificuldade de migração das células T memória para o local da infecção.²

Por fim, os autores ressalvam que a resistência à leptina poderá ser o elemento comum em todos os achados.²

OBESIDADE NA GRAVIDEZ

A obesidade afeta muitas das mulheres em idade reprodutiva, como é de esperar numa população do mundo moderno que tende a ter cada vez mais excesso de peso. Quer a obesidade, quer a gravidez são dois estados de saúde com associação independente à modulação do sistema imune.¹⁴

Estudos mostram que, por si só, a gravidez leva a uma redução do nível circulante dos macrófagos, células dendríticas, NK, entre outras, pois estas são direcionadas para a placenta para defesa do embrião. Também o funcionamento das células T é alterado pois a produção de IFN- γ e TNF- α é suprimida para não pôr em risco a sobrevivência do feto. Os elevados níveis de IL-10 e de progesterona típicos da gravidez também levam à supressão funcional das células T.¹⁴

Apesar de serem ainda em pequeno número e com alguma limitação metodológica, há estudos recentes que investigam a associação entre obesidade materna (conjugando gravidez e obesidade mas

indo para além dos seus contributos individuais com um maior risco de infecções tanto para a mulher como para o feto.¹⁴

Sarbattama et al. fizeram um estudo que se focou em 15 grávidas com 28 semanas de gestação em que mediram diferentes marcadores da resposta imunológica. Concluíram que as grávidas obesas tinham menor proporção de linfócitos T CD8+ (obesas $16.4 \pm 5.8\%$ vs controles $23.5 \pm 7.4\%$) e igual proporção de células T CD4+ quando comparadas com grávidas não obesas, embora a proporção total de linfócitos T fosse igual nas duas populações. Não havia diferença nas células T CD8+ memória ou naïve mas havia menor percentagem de NK e maior proporção de linfócitos B nas grávidas obesas (Obesos $21.9 \pm 6.2\%$ vs Controles $13.3 \pm 5.3\%$).¹⁴

Nas obesas, a síntese intracelular de TNF- α e IFN- γ pelas células CD4+ e CD8+ foi menor aquando estimulação, mas sem diferença estatisticamente significativa em condições basais.¹⁴

Para além destas variâncias nas grávidas obesas, Sarbattama refere ainda uma incapacidade da proliferação linfocitária em resposta a estímulos com anti-CD3/CD28.¹⁴

O estudo incluiu ainda a medição de indicadores de inflamação e stress oxidativo, como a proteína C reativa e a glutatona oxidada (aumentadas nos obesos) e os níveis de leptina e adiponectina que se revelaram aumentados e diminuídos, respetivamente, nas obesas.¹⁴

Os níveis serológicos de IL-10 e progesterona não se revelaram alterados nas obesas, embora seja levantada a hipótese de no tecido adiposo haver mais progesterona e, portanto, mais inibição funcional das células T.¹⁴

Perante tudo isto entende-se que a obesidade cause imunodepressão pois há diminuição das células CD8+ e NK, alteração da libertação de TNF- α e IFN- γ e menor proliferação de linfócitos T. No entanto, há aumento dos linfócitos B e Sarbattama avança com a explicação de que tal pode ocorrer por a obesidade ser um estado pró-inflamatório e de stress que aumenta a transcrição de fatores que aumentam a diferenciação de células B em detrimento da linhagem T, ou ainda por grávidas obesas terem uma alteração de hormona esteróide.¹⁴

Sarbattama sugere que, tal como as CD4+ e CD8+ nos obesos não produzem tantas citocinas, também as células trofoblásticas da interface materno-fetal podem não o fazer nas grávidas obesas, pondo em causa a defesa imunológica do feto.¹⁴

Apesar de ainda haver poucos estudos e, os que

há, não terem amostras suficientemente grandes ou válidas para se inferir com certeza, a verdade é que começam a surgir provas da relação da obesidade com a imunodepressão que alertam para a urgência de vigiar e controlar clinicamente as grávidas obesas de forma a evitar infecções na mãe e/ou no bebé.¹⁴

CONCLUSÕES

Há estudos que indicam que pelo facto da obesidade ser um estado de inflamação crónica há uma resposta imunológica exacerbada. No entanto, na literatura mais recente foram encontradas evidências de que há imunodepressão nos obesos, ainda que os mecanismos que a justificam não estejam completamente clarificados.

É estritamente necessária mais investigação neste âmbito, já que conhecendo de forma específica as alterações que surgem associadas à obesidade (nomedamente as subpopulações celulares e as vias de sinalização alteradas), a intervenção terapêutica poderá ser dirigida e eficaz. Um dos exemplos mais notórios é o das vacinas, em que é forte a evidência de que nos obesos estas não são tão eficazes. No entanto, como ainda não há um número suficiente de estudos que determinem a alteração subjacente a esta menor eficácia, ainda não há uma adequação da vacina ao IMC do doente. Quando estes mecanismos forem determinados, a profilaxia das vacinas poderá ser maior e, consequentemente, a intervenção terapêutica mais adequada. Também nas infecções respiratórias é necessário compreender o que provoca a imunodepressão associada à obesidade, para se intervir no sentido de minimizar o número de infecções e a morbidade e mortalidade associadas. O mesmo se passa nas grávidas obesas, em que se poderá adequar o nível de acompanhamento durante a gravidez e o tipo de parto no sentido de evitar infecções quer na mãe, quer no bebé.

Nesta revisão reconhecem -se limitações metodológicas que resultam sobretudo do baixo número de artigos referenciados, 14, e destes terem já por si algumas limitações. São estudos com tamanhos amostrais pequenos, critérios de inclusão pouco precisos, fatores de confundimento não medidos e resultados contraditórios e pouco esclarecedores. Para além disso, não nos foi possível aceder a toda a literatura pretendida visto que determinados artigos não se encontravam disponíveis de forma gratuita e não nos foram cedidos pelos autores.

REFERÊNCIAS

1. Milner JJ, Beck MA. The impact of obesity on the immune response to infection. *Proc Nutr Soc* 2012;71(2):298-306.
2. Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *J Immunol* 2010;184(6):3127-33.
3. Dixit VD. Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span. *J Leukoc Biol* 2008;84(4):882-92.
4. Martí A, Marcos A, Martínez JA. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev* 2001;2(2):131-40.
5. Mancuso P. Obesity and respiratory infections: does excess adiposity weigh down host defense? *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26(4):412-9.
6. Lamas O, Martí A, Martínez JA. Obesity and immunocompetence. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S42-5.
7. O'Rourke RW, Kay T, Scholz MH, Diggs B, Jobe BA, Lewinsohn DM, Bakke AC. Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obes Surg* 2005;15(10):1463-8.
8. Nave H, Mueller G, Siegmund B, Jacobs R, Stroh T, Schueler U, Hopfe M, Behrendt P, Buchenauer T, Pabst R, Brabant G. Resistance of Janus kinase-2 dependent leptin signaling in natural killer (NK) cells: a novel mechanism of NK cell dysfunction in diet-induced obesity. *Endocrinology* 2008;149(7):3370-8.
9. Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity in mice reduces the maintenance of influenza-specific CD8+ memory T cells. *J Nutr* 2010;140(9):1691-7.
10. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010;235(12):1412-24.
11. Gardner EM, Beli E, Clinthorne JF, Duriancik DM. Energy intake and response to infection with influenza. *Annu Rev Nutr* 2011;31:353-67.
12. Eliakim A, Schwindt C, Zaldivar F, Casali P, Cooper DM. Reduced tetanus antibody titers in overweight children. *Autoimmunity* 2006;39(2):137-41.
13. Bandaru P, Rajkumar H, Nappanveettil G. Altered or impaired immune response upon vaccination in WNIN/Ob rats. *Vaccine* 2011;29(16):3038-42.
14. Sen S, Iyer C, Klebenov D, Histed A, Aviles JA, Meydani SN. Obesity impairs cell-mediated immunity during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):139.e1-8.

CORRESPONDÊNCIA:

TÂNIA CAVACO

FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO
4200-319, PORTO, PORTUGAL

EMAIL:

TANIA.CAVACO@GMAIL.COM